

**DIE WIRKUNG EINES ORAL VERABREICHTEN
KORONARDILATATORS AUF
SAUERSTOFFAUFNAHME UND
KOHLENDIOXIDABGABE DES
MENSCHLICHEN HERZENS**

Hans-Jakob Huppertz

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Deutschen Herzzentrum München

Direktor: Prof. Dr.W. Rudolph

DIE WIRKUNG EINES ORAL VERABREICHTEN KORONAR-
DILATATORS AUF SAUERSTOFFAUFNABME UND KOHLEN-
DIOXIDABGABE DES MENSCHLICHEN HERZENS.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans-Jakob Huppertz

aus

Neumünster

München 1974

Gedruckt mit Genehmigung der Universität München.

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Rudolph
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchbaum
Dekan:	Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	7. 10. 1975



Meiner Frau

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. METHODIK	4
I. Untersuchungsgut	4
II. Blutgewinnung	4
III. Untersuchungsmethoden	4
Sauerstoff und Kohlendioxidbestimmung	4
Druck und Frequenz	5
IV. Definition und Berechnung	5
V. Statistische Auswertung	7
C. ERGEBNISSE	8
Sauerstoff	8
Errechnete Myokarddurchblutungssteigerung	10
Blutdruck und Herzfrequenz	12
Kohlendioxid	14
Respiratorische Quotient	14
Dosiswirkungskurve	16
Nebenwirkungen	16
D. DISKUSSION	18
E. ZUSAMMENFASSUNG	30
F. LITERATURVERZEICHNIS	32

A. EINLEITUNG

Die Behandlung der koronaren Herzerkrankung hat zum Ziel, das durch die stenosierende Gefäßerkrankung gestörte Verhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf des Herzens zu normalisieren.

Das kann entweder durch Herabsetzung des myokardialen Sauerstoffverbrauches oder durch Erhöhung des Sauerstoffangebotes bzw. durch Verhinderung eines Abfalles des Sauerstoffangebotes im poststenotischen Myokardbezirk geschehen. (46, 43, 65, 66)

Als wichtigste Pharmaka, die eine Reduktion des Sauerstoffbedarfes des Herzens bzw. eine Mehrdurchblutung im ischämischen Myokard bewirken, sind Nitroverbindungen und β -Rezeptorenblocker zu nennen. (25, 27, 89)

Für die Erhöhung des Sauerstoffangebotes sind vor allem koronarchirurgische Verfahren von Bedeutung, die direkt durch Umgehung oder Beseitigung der Stenosen eine Verbesserung der Versorgung des poststenotischen Myokardbezirk erreichen. (37, 51)

Auf konservativem Wege hofft man, eine Besserung der Blutversorgung des Herzens dadurch zu erreichen, daß noch funktionsfähige inter- und intraarterielle Anastomosen durch periodische Durchblutungssteigerungen geöffnet werden und auf diese Weise die Bildung eines Kollateralkreislaufes gefördert wird. (12, 75)

Dadurch soll sich die Belastungstoleranz bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung erhöhen oder aber sich das Infarktrisiko zumindest in seinem Ausmaß vermindern.

Auf dieser Vorstellung beruht die Behandlung der koronaren Herzerkrankung mit Koronardilatoren. Durch die täglich mehrmalige stoßartige oder auch

länger dauernde periodische Steigerung der Koronardurchblutung über Wochen und Monate soll eine Zunahme von Kollateralen sowie arterio-arteriellen Anastomosen erfolgen. (6, 52, 66, 67, 71, 78, 79, 83)

Voraussetzung dafür ist aber, daß ein wirksamer Koronardilatator über Monate hinaus zur Anwendung gelangt.

Eine derartige Therapie kann nur mit einem oral wirksamen Koronardilatator durchgeführt werden.

Es wurden deshalb eine Reihe neuer koronarwirksamer Substanzen in die Therapie eingeführt. (10, 33, 40, 41, 45, 55,)

Ein Pharmakon, das diese genannten Bedingungen erfüllt, konnte aber bisher nicht gefunden werden.

Auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen von Dietmann scheint Metrifudil ein in dieser Hinsicht aussichtsreiches Therapeutikum zu sein. (20)

Metrifudil gehört der Gruppe der N⁶- Benzylderivate des Adenosins an. (20, 21)

Wie Adenosin soll Metrifudil im Tierversuch eine ausgeprägte Koronardilatation bewirken. (7, 11, 20, 21, 31, 59)

Das Ausmaß dieser Veränderung ist jedoch geringer als nach i. v. Applikation von Adenosin, die Wirksamkeit hält jedoch im Gegensatz zu Adenosin länger an. (20, 21)

Außerdem erfüllt es die für eine therapeutische Anwendung von Koronardilatoren geforderte Bedingung einer guten enteralen Resorption. (20)

In der klinischen Prüfung untersuchten Schaumann und Mitarbeiter die Wirksamkeit von Metrifudil auf die Herzfrequenz beim Menschen nach oraler Gabe. (73) Sie fanden dosisabhängige Herzfrequenzanstiege ohne sichere Beeinflussung des Blutdruckes.

Daraus schlossen Schaumann und Mitarbeiter, daß Metrifudil auch am Menschen enteral resorbiert wird. (73)

Es erscheint deshalb wichtig, die Wirkung von oral verabreichtem Metrifudil auf die Koronardurchblutung am Menschen zu untersuchen.

In vorliegender Arbeit wurde deshalb mit unterschiedlicher Dosierung die Wirkung von Metrifudil nach oraler Verabreichung auf den Sauerstoffgehalt im arteriellen und koronarvenösen Blut untersucht.

Ferner wurde der Kohlendioxidgehalt im arteriellen und koronarvenösen Blut bestimmt, um aus Veränderungen des myokardialen respiratorischen Quotienten Rückschlüsse auf eine Beeinflussung des Substratstoffwechsels des menschlichen Herzens zu ziehen.

B. METHODIK

I. UNTERSUCHUNGSGUT

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 33 stoffwechselgesunden Patienten ohne koronare Herzerkrankungen im Rahmen diagnostischer Herzkatheterisierungen durchgeführt.

Die Patienten erhielten weder vor noch während der Untersuchung Beruhigungsmittel oder Narkotika. Der Eingriff selbst wurde unter Lokalanästhesie durchgeführt.

Keiner der Patienten hatte in den letzten 12 Stunden vor dem Herzkatheter Nahrung zu sich genommen.

Die Dauer der Untersuchung betrug 180 Minuten.

Je nach Dosierung wurden insgesamt 3 Gruppen von Patienten gebildet.

Gruppe 1: 12 Patienten mit 0,075 mg/kg Körpergewicht

Gruppe 2: 10 Patienten mit 0,15 mg/kg Körpergewicht

Gruppe 3: 11 Patienten mit 0,4 mg/kg Körpergewicht

II. BLUTGEWINNUNG

Vor und in regelmäßigen Abständen von 30 Minuten nach oraler Gabe von Metrifudil wurde gleichzeitig Blut aus der Aorta und dem Sinus Koronarius zur Bestimmung von Sauerstoff und Kohlendioxid entnommen.

III. UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Sauerstoff- und Kohlendioxidbestimmung:

Die Bestimmung des Sauerstoff- und Kohlendioxidgehaltes erfolgte nach der Methode von van Slyke und Neill. (56, 87)

Der im Blut überwiegend an Hämoglobin gebundene Sauerstoff und das hauptsächlich als Bikarbonat vorliegende Kohlendioxid werden nach Hämolyse des Blutes mit Kaliumferricyanid bzw. Milchsäure in einer evakuierten Kammer ausgetrieben und der Gasdruck bei konstanter Temperatur manometrisch gemessen.

Aus der ersten Druckablesung ergibt sich somit der Gesamtgasgehalt der

Blutprobe.

Durch Zugabe von Natronlauge absorbiert man Kohlendioxid, während Sauerstoff durch Anthrachinon- β -sulfonat-Natriumdithionitlösung gebunden wird. Aus den jeweiligen Druckdifferenzen erhält man die Gasdrücke für Sauerstoff und Kohlendioxid, die dann in Volumen % umgerechnet werden.

Um eine Beeinflussung der Resultate durch Schaumbildung des Blutes mit den zugesetzten Lösungen zu verhindern, wird dem Gemisch in der Extraktionskammer eine geringe Menge von Octylalkohol zugesetzt.

Druck und Frequenz:

Der systolische und diastolische Druck wurde in der Aorta mit einem Gensini-Katheter bestimmt.

Bei einigen Patienten wurde der enddiastolische Druck im linken Ventrikel nach retrograder Sondierung gemessen.

Die Herzfrequenz wurde aus dem Während der Untersuchung mitgeschriebenem Kardiogramm bestimmt.

IV. DEFINITION UND BERECHNUNG

Die Berechnung des Sauerstoff- und Kohlendioxidgehaltes nach van Slyke und Neill erfolgt mit der Formel:

$$\text{Vol\% O}_2 = \text{FO}_2 \cdot (P_2 - P_3 - \text{LO}_2)$$

$$\text{Vol\% CO}_2 = \text{FCO}_2 \cdot (P_1 - P_2 - \text{LCO}_2)$$

P_1 = Gesamtgasgehalt des Blutes

P_2 = Druckwert nach Absorption von CO_2

P_3 = Druckwert nach Absorption von O_2

LO_2 und LCO_2 sind die Leerwerte

FO_2 und FCO_2 entnimmt man den Tabellen von van Slyke.

Der mittlere Fehler wird für Sauerstoff mit 0,8 % und für Kohlendioxid mit 0,25 % angegeben.

Die myokardiale Extraktion oder Aufnahme ergibt sich aus der Differenz von arterieller und koronarvenöser Konzentration.

Unter Abgabe oder Freisetzung versteht man den Unterschied zwischen koronarvenösen und arteriellen Gehalt.

Die prozentuale Extraktion (Proz. Extr.) einer Substanz errechnet sich aus der arterio-koronarvenösen Differenz und der arteriellen Konzentration (A) :

$$\text{Proz. Extr.} = \frac{(A - V_k \cdot 100)}{A}$$

Aus Veränderungen der arterio-koronarvenösen Differenz ($A - V_k$) wurden unter der Voraussetzung, daß der Sauerstoffverbrauch des Herzens gleich bleibt, prozentuale Zu- oder Abnahmen der Myokarddurchblutung errechnet:

$$\text{Myokarddurchblutung} = \frac{O_2 \text{ Verbrauch}}{(A - V_k)}$$

Der respiratorische Quotient (RQ) ergibt sich aus dem Quotienten der Kohlendioxidabgabe und der Sauerstoffaufnahme:

$$RQ = \frac{(V_k - A) CO_2}{(A - V_k) O_2}$$

Dosiswirkungsbeziehung:

Um die Dosisabhängigkeit von Metrifudil nachzuweisen, wurden die Maxima der Mittelwerte der Myokarddurchblutungssteigerung in Abhängigkeit von der Dosierung grafisch in Form einer Dosiswirkungskurve dargestellt.

V. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Bei der statistischen Auswertung wurden die Mittelwerte und deren mittlere Fehler berechnet. Zum Vergleich zweier Mittelwerte wurde der t-Test herangezogen.

Dabei wurde als Signifikanzschranke eine Wahrscheinlichkeit von 95% ($\alpha = 0,05$) angenommen und in der jeweiligen Legende angegeben, ab welchem Zeitpunkt der Untersuchungen ein signifikanter Unterschied gefunden wurde.

C. ERGEBNISSE

Sauerstoff:

Nach oraler Gabe von Metrifudil weist der arterielle Sauerstoffgehalt bei den drei verschiedenen Dosierungen keine sicheren Veränderungen auf.

Im koronarvenösen Blut zeigt der Sauerstoffgehalt bei allen 3 Gruppen einen deutlichen Anstieg, der dosisabhängig ist.

Mit 0,075 mg/kg steigt der Sauerstoffgehalt bis zur 60. min von 5,6 Vol% auf 7,0 Vol% an und sinkt dann zur 90. min auf 6,6 Vol% ab. Bis zur 180. min ändert er sich nicht mehr wesentlich.

Ähnlich verhält sich der Sauerstoffgehalt nach 0,15 mg/kg, wobei der Anstieg von 5,1 Vol% auf 8,5 Vol% bis zur 60. min ausgeprägter ist. Auch hier zeigen sich ab diesem Zeitpunkt keine sicheren Veränderungen mehr.

Nach oraler Gabe von 0,4 mg/kg Metrifudil steigt der koronarvenöse Sauerstoffgehalt mit einem Maximum bei 150 min von 4,6 Vol% auf 9,9 Vol% an. Nach 180 min beträgt der koronarvenöse Sauerstoffgehalt immer noch 9,9 Vol%.

Die arterio-koronarvenösen Differenzen fallen nach oraler Gabe von Metrifudil entsprechend dem Verhalten des koronarvenösen Sauerstoffgehaltes ab. Es zeigen sich Abnahmen von 12,1 auf 10,7 Vol%; von 11,9 auf 8,8 Vol% und von 12,2 auf 8,7 Vol% je nach Dosierung.

Ähnlich verhält sich die prozentuale Sauerstoffextraktion. Bei kleiner Dosierung fällt sie von 68,8% auf 60,5%, bei mittlerer Dosis von 69,5% auf 53,0% und bei hoher Dosierung von 73,0% auf 41,0% ab.

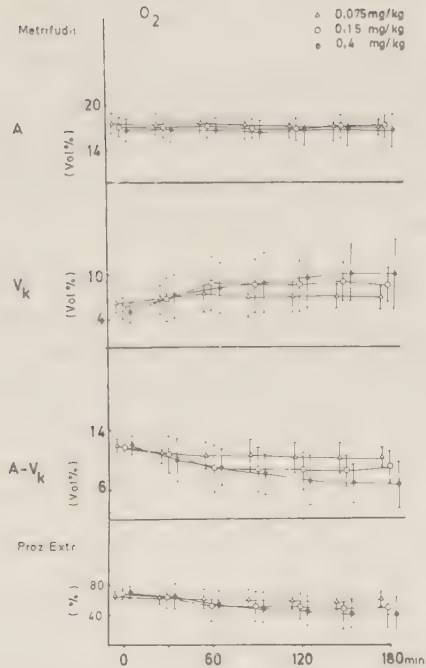


Abb. 1 Einfluß von 0,075mg/kg, 0,15 mg/kg und 0,4 mg/kg Metrifudil auf arterielle und koronarvenöse Sauerstoffkonzentration, sowie myokardiale und prozentuelle Extraktion. (Mittelwert $\pm$ ^s)

Die arterielle Sauerstoffkonzentration zeigt keine Veränderungen. Die koronarvenöse Sauerstoffkonzentration weist einen signifikanten Anstieg auf. Entsprechend fallen myokardiale und prozentuale Extraktion ab.

Eine signifikante Abweichung vom Ausgangswert zeigen die koronarvenöse Konzentration und die arterio-koronarvenöse Sauerstoffdifferenz bei der geringsten und höchsten Dosis ab der 30. min und mit der mittleren Dosierung ab der 60. min.

Errechnete Myokarddurchblutungssteigerung:

Die errechnete Myokarddurchblutungssteigerung nimmt nach oraler Verabreichung von Metrifudil deutlich dosisabhängig zu.

Der maximale Anstieg von 20% ist bei 0,075 mg/kg nach 60 min erreicht und bleibt dann im weiteren Verlauf der Untersuchung unverändert.

Nach 0,15 mg/kg beträgt der Anstieg bis zum Maximum in der 60. min 50% und zeigt bis zur 180. min ebenfalls keine sichere Veränderung mehr.

Mit der Dosierung von 0,4 mg/kg zeigt sich ein Anstieg der Myokarddurchblutung bis zur 120. min von 110%. Zwischen der 150. und 180. min steigt die Myokarddurchblutung weiter auf 130% an.

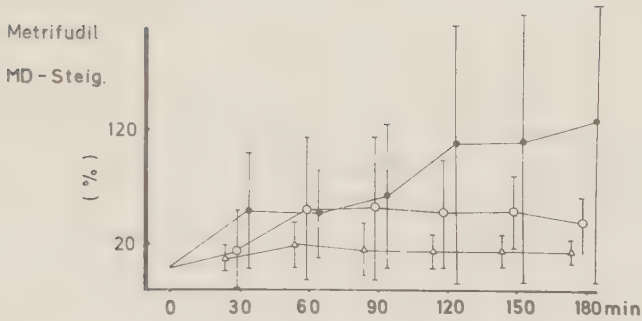


Abb. 2 Einfluss von 0,075 mg/kg ($\circ$), 0,15 mg/kg ($\square$) und 0,4 mg/kg ($\bullet$) Metrifudil auf die Myokarddurchblutungssteigerung.

Mittelwert $\pm$ s

Die errechnete Myokarddurchblutungssteigerung weist nach allen drei Dosierungen deutliche Anstiege auf, die bis zum Ende der Untersuchungen zu beobachten sind.

Eine signifikante Abweichung vom Ausgangswert zeigt die Myokarddurchblutungssteigerung bei der geringsten und höchsten Dosis ab der 30. min und mit der mittleren Dosierung ab der 60. min.

Blutdruck und Herzfrequenz:

Der systolische arterielle Druck zeigt nach oraler Gabe von Metrifudil keine sichere Veränderung.

Nur nach 0,4 mg/kg läßt sich bis zur 90. min eine leicht abfallende Tendenz erkennen. Bis zur 180. min steigt der systolische Blutdruck dann wieder auf seine Ausgangswerte an.

In der Diastole ist in allen 3 Gruppen ebenfalls keine sichere Veränderung des Blutdrucks nachzuweisen. Es läßt sich aber auch hier, vor allem nach höchster Dosis, eine leicht abfallende Tendenz erkennen.

Entsprechender Verlauf zeigt sich im Mitteldruck.

Auch der enddiastolische Druck bleibt im wesentlichen unverändert. Er weist bei 0,15 mg/kg einen leichten, aber nicht signifikanten Abfall auf, der sich auch nach der Dosierung von 0,4 mg/kg Metrifudil erkennen läßt. Allerdings wurde der Druck bei dieser Gruppe nur an 2 Patienten gemessen.

Die Herzfrequenz steigt nach oraler Gabe von Metrifudil dosisabhängig leicht an. Nach 0,075 mg/kg steigt sie von 84 S/min bis zur 60. min auf 90 S/min an, fällt bis zur 120. min leicht ab und steigt dann bis zur 180. min wieder auf 90 S/min an.

Nach einem Anstieg von 82 auf 91 S/min bis zur 90. min bleibt die Herzfrequenz nach 0,15 mg/kg Metrifudil bis zur 180 min auf Werte um 90 S/min. Der Anstieg nach 0,4 mg/kg von 83 auf 96 S/min erreicht erst nach 105 min sein Maximum, fällt dann bis zur 150. min auf 90 S/min ab und steigt bis zum Ende der Untersuchung wieder auf 95 S/min an.

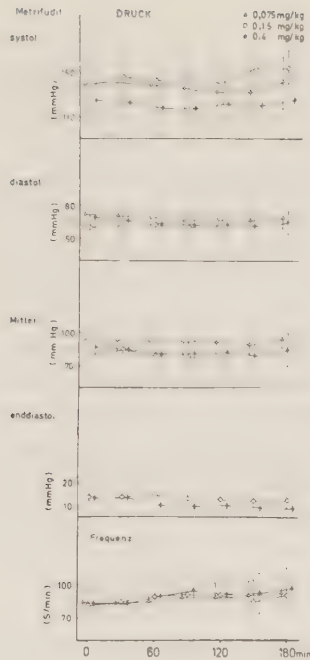


Abb. 3 Einfluss von 0,075 mg/kg, 0,15 mg/kg und 0,4 mg/kg Metrifudil auf systolischen, diastolischen, Mittel- und enddiastolischen linksventrikulären Druck, sowie auf die Herzfrequenz.

(Mittelwert $\pm$ s)

Eine leichte Abfalltendenz des systolischen und diastolischen Druckes läßt sich nicht ausschließen. Der Mitteldruck verhält sich entsprechend. Im enddiastolischen Druck zeigen sich keine sicheren Veränderungen.

Die Herzfrequenz läßt ebenfalls keine signifikanten Veränderungen erkennen; es zeigen sich jedoch vor allem bei der höheren Dosierung leichte Anstiege.

Kohlendioxid:

Im arteriellen Blut zeigt der Kohlendioxidgehalt bei allen 3 Dosierungen einen leichten Abfall bis zur 120. min. Danach bleibt er im wesentlichen unverändert.

Mit Abnahmen von 42,2 Vol% auf 39,9 Vol% bei kleinster, 40,6 Vol% auf 39,1 Vol% bei mittlerer und 39,8 Vol% auf 37,5 Vol% bei höchster Dosierung zeigt sich deutlich die Dosisunabhängigkeit des arteriellen Kohlendioxidgehaltes nach oraler Gabe von Metrifudil.

Im koronarvenösen Blut zeigt der Kohlendioxidgehalt eine stärker ausgeprägte und dosisabhängige Abnahme. Bei kleiner und mittlerer Dosis wird mit Abnahmen von 51,0 Vol% auf 48,2 Vol% und von 51,0 Vol% auf 46,9 Vol% nach 60 min das Maximum erreicht. Bis zur 180. min bleibt der Kohlendioxidgehalt dann bei beiden Dosierungen im wesentlichen unverändert. Nach Gabe der stärksten Dosis fällt der Kohlendioxidgehalt im koronarvenösen Blut bis zur 120. min von 48,8 Vol% auf 42,2 Vol% ab und bleibt dann bis zur 180. min gleich.

Daraus resultiert ein leichter dosisabhängiger Abfall der koronarvenös-arteriellen Kohlendioxiddifferenz. Bei 0,075 mg/kg wird nach einem Abfall von 8,7 Vol% auf 7,8 Vol% und bei 0,15 mg/kg nach einem Abfall von 10,4 Vol% auf 7,0 Vol% das Maximum nach 60 min erreicht; danach werden keine wesentlichen Veränderungen mehr gemessen. Nach 0,4 mg/kg fällt die koronarvenös-arterielle Kohlendioxiddifferenz von 8,4 Vol% auf 4,5 Vol% bis zur 120. min ab und ändert sich bis zur 180. min ebenfalls nicht mehr.

Respiratorischer Quotient:

Der respiratorische Quotient läßt mit Anfangs- und Endwerten um 0,8 bei allen 3 Gruppen keine sicheren Veränderungen erkennen.

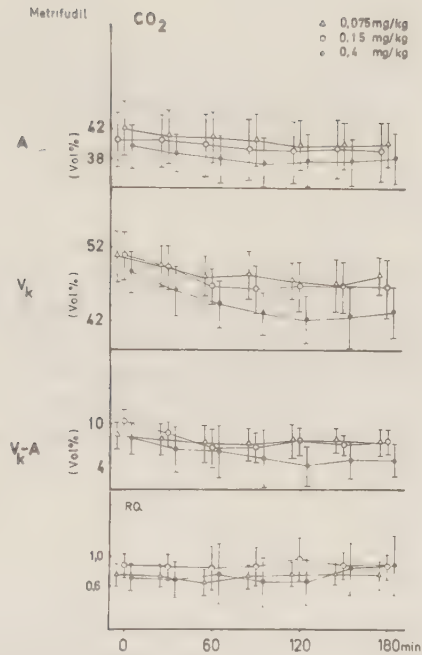


Abb. 4 Einfluss von 0,075 mg/kg, 0,15 mg/kg und 0,4 mg/kg Metrifudil auf arterielle und koronarvenöse Kohlendioxidkonzentration, sowie auf die myokardiale Freisetzung und den myokardialen respiratorischen Quotienten. (Mittelwert $\pm s$)

Die arterielle und koronarvenöse Kohlendioxidkonzentration weisen einen Abfall auf, der im koronarvenösen Blut ausgeprägter ist. Die myokardiale Freisetzung läßt eine entsprechendes Absinken erkennen.

Im myokardialen respiratorischen Quotienten zeigen sich keine wesentlichen Veränderungen.

Dosiswirkungskurve:

Nach oraler Gabe von Metrifudil ergibt sich aus der Dosiswirkungskurve eine lineare Abhängigkeit der Myokarddurchblutungssteigerung von der Dosis.

Nebenwirkungen:

Auf Befragen wurden nach oraler Gabe von 0,075 mg/kg und 0,15 mg/kg Metrifudil von keinem der Patienten irgendwelche Nebenwirkungen angegeben. Auch mit der Dosierung von 0,4 mg/kg Metrifudil gab die Mehrzahl der Patienten keinerlei Beschwerden an.

Nur 2 Patienten klagten über Wärmegefühl, Schwitzen, Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit und Ähnlichem. Einer dieser 2 Patienten klagte über Übelkeit.

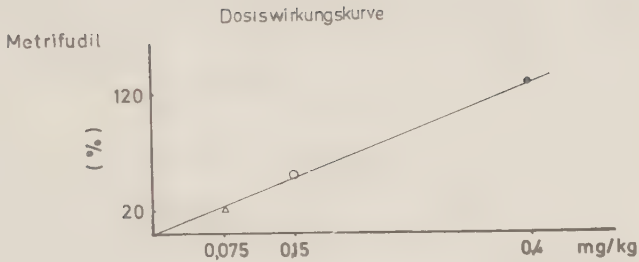


Abb. 5 Dosiswirkungsbeziehung nach oraler Gabe von Metrifudil.

Die maximalen Veränderungen der errechneten Myokard-durchblutungssteigerung zeigen in Abhängigkeit von der Dosis eine lineare Beziehung.

D. DISKUSSION

Auf Grund der vorliegenden Untersuchungen ist nach oraler Gabe von Metrifudil beim Menschen ein dosisabhängiger Anstieg des koronarvenösen Sauerstoffgehaltes bei gleichbleibendem arteriellen Sauerstoffgehalt zu erkennen.

Die errechnete Myokarddurchblutung weist ebenfalls einen dosisabhängigen Anstieg auf.

Herzfrequenz und arterieller Blutdruck zeigen keine wesentliche Beeinflussung durch das Pharmakon.

Der arterielle Kohlendioxidgehalt fällt dosisabhängig geringfügig ab. Im myokardialen respiratorischen Quotienten lassen sich keine wesentlichen Veränderungen nachweisen.

Am Menschen liegen bisher keine vergleichbaren Messungen über die Wirkung von oral verabreichtem Metrifudil vor.

Der arterielle Sauerstoffgehalt ergibt nach i.v. Applikation von Metrifudil ebenfalls keine deutliche Veränderung. (42)

Die gleiche Beobachtung kann auch im Tierexperiment nach oraler und i.v. Gabe gemacht werden; dabei wurde oral eine Dosis von 0,65 mg/kg verabreicht. (20)

Bei den niederen Dosierungen von 0,075 mg/kg und 0,15 mg/kg oral gegebenen Metrifudils am Menschen erreicht der koronarvenöse Sauerstoffanstieg nach 60 min sein Maximum.

Unter der Dosis von 0,4 mg/kg findet sich erst nach 150 min eine maximale Zunahme von 5,3 Vol%.

Der zeitliche Unterschied der Maximalwerte ist zum Teil dadurch bedingt, daß bei der Untersuchungsgruppe mit 0,4 mg/kg Metrifudil nach der 90. bzw. 12. min die Messungen bei 2 Patienten nicht weiter durchgeführt werden konnten. Durch diese 2 Patienten, die während der gesamten Beobachtungsdauer keine wesentlichen Veränderungen der koronar-

venösen Sauerstoffkonzentration aufweisen, erfährt der Mittelwert in Folge des Wegfalls der beiden Messwerte nach den genannten Zeitpunkten eine geringe Zunahme, obwohl der koronarvenöse Sauerstoffgehalt bei den übrigen Patienten keine Veränderung mehr erkennen läßt. lediglich bei einem Patienten dieser Gruppe kommt es erst nach 60 min zu einer Steigerung des koronarvenösen Sauerstoffgehaltes bis zur 150. min, was zu einem geringen Teil ebenfalls dazu beitragen kann, daß das Mittelwertmaximum zur 150. min hinverschoben wurde.

Untersuchungen nach i.v. Gabe von Metrifudil ergeben ebenfalls dosisabhängige Anstiege des koronarvenösen Sauerstoffgehaltes. Kafka findet, bedingt durch die schnellere Anflutung des Pharmakons am Wirkungsort einen höheren mittleren Maximalwert, der schon 5 Minuten nach Verabreichung erreicht wird und nach kleiner Dosierung sofort, nach höherer spätestens bis zur 10. min wieder abfällt. (42)

Im Tierversuch ergibt sich nach oraler Gabe von 0,65 mg/kg Metrifudil ein Anstieg des koronarvenösen Sauerstoffgehaltes von 6-8 Vol% mit einem Maximum bei 60 min. Der höhere Anstieg ist hierbei wohl hauptsächlich durch die stärkere Dosierung bedingt. (20)

Möglicherweise spielt auch die unterschiedliche Plasmaproteinbindungskapazität zwischen Mensch und Tier eine Rolle, wobei nach Schaumann und Mitarbeiter die Eiweißbindung beim Menschen nach oraler Gabe von Metrifudil etwas höher liegt als beim Hund. (72)

Die Zunahme der koronarvenösen Sauerstoffkonzentration bzw. die Abnahme der arterio-koronarvenösen Sauerstoffdifferenz nach oraler Gabe von Metrifudil am Menschen könnte bei gleichbleibender arterieller Sauerstoffkonzentration auf einer Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauches beruhen. (15, 60, 62, 64)

Ob ein solcher Abfall gegeben ist, kann auf Grund der vorliegenden Untersuchungen nicht gesagt werden.

Messungen über den myokardialen Sauerstoffverbrauch nach Metrifudil liegen bisher beim Menschen nur nach i.v. Applikation vor. (34)

In diesen Untersuchungen findet sich eine leicht abfallende Tendenz des myokardialen Sauerstoffverbrauches. (34)

Ähnliche Befunde werden auch nach i.v. Gabe von Adenosin und seinen Derivaten erhoben. (9, 84)

Im Tierversuch zeigt sich ebenfalls keine sichere Veränderung des myokardialen Sauerstoffverbrauches (20)

Es ist somit anzunehmen, daß die deutliche Zunahme des koronarvenösen Sauerstoffgehaltes in den vorliegenden Untersuchungen Folge einer Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauches ist.

Unter der Voraussetzung, daß der Sauerstoffverbrauch über die Dauer der Untersuchung im wesentlichen unverändert ist, kann deshalb aus den Abnahmen der arterio-koronarvenösen Sauerstoffdifferenz auf eine koronare Mehrdurchblutung geschlossen werden. (50, 76)

Die Myokarddurchblutungssteigerung liegt in den vorliegenden Untersuchungen im Mittel zwischen 20 und 130 %. Es zeigt sich dabei jedoch ein unterschiedliches, von der Dosis unabhängiges Verhalten der einzelnen Patienten. Während einige Patienten extrem hohe Zunahmen der Koronardurchblutung aufweisen, finden sich bei manchen keine Veränderungen. Bei einem Patienten mit Ventrikelseptumdefekt läßt sich sogar eine Myokarddurchblutungszunahme von 460 % nachweisen.

Als hauptsächliche Ursache dürften unterschiedliche Resorptionsbedingungen in Frage kommen, wobei Resorptionsvermögen und Resorptionsbeginn der Patienten nicht gleich zu sein scheinen.

Dazu kommt, daß durch die Untersuchungsbedingungen bei den nicht sedierten Patienten mit verstärktem Sympathikotonus und dadurch mit einer sehr hohen Ausgangsfrequenz zu rechnen ist. Es besteht deshalb die Möglichkeit, daß bei einigen dieser Patienten eine zusätzliche Koronardilatation durch Metrifudil nicht mehr zustande kommt, da ein verstärkter

Sympathikotonus über eine Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauches zu einer vermehrten Koronardurchblutung führt. (24, 36, 61, 77, 85)

Das Ausbleiben einer koronaren Mehrdurchblutung könnte teilweise auch durch eine stark veränderte Hämodynamik des linken Ventrikels begründet sein. (74)

Es handelt sich in der Mehrzahl nicht um Patienten mit schweren Herzerkrankungen, folglich kann auch nicht eine verminderte Koronarreserve oder eine schwere Herzinsuffizienz als mögliche Ursache der fehlenden Durchblutungssteigerung angenommen werden.

Eine Korrelation zwischen Art und Schwere, sowie funktioneller Folge der jeweiligen Herzerkrankung mit der Wirkung von Metrifudil kann in vorliegender Arbeit nicht mit Sicherheit hergestellt werden.

Eine Auswirkung des Alters der Patienten auf die Myokarddurchblutung läßt sich ebenfalls nicht nachweisen.

Messungen der Myokarddurchblutung wurden nach oraler Gabe von Metrifudil nicht durchgeführt.

Nach i.v. Applikation zeigt die Myokarddurchblutung, gemessen mit der Xenon¹³³ Auswaschmethode ebenfalls einen Anstieg, der aber niedriger liegt, als die sowohl nach oraler, als auch nach i.v. Applikation errechneten Werte. Dieser Unterschied zwischen errechneter und gemessener Myokarddurchblutung ist damit zu erklären, daß mit Xenon¹³³ kurzfristige Myokarddurchblutungsänderungen nicht erfaßt werden können. (17, 34, 58)

Außerdem führt die nach i.v. Applikation gefundene geringfügige Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauches nach Metrifudil zu einer erhöhten errechneten Myokarddurchblutungssteigerung. Die Ergebnisse nach direkten Messungen der Myokarddurchblutung liegen dadurch niedriger.

Die Myokarddurchblutung wird physiologischer Weise im wesentlichen durch den Perfusionsdruck, die Blutviskosität und den Koronarwiderstand reguliert. (47)

Der Perfusionsdruck wird dabei hauptsächlich durch den Aortendruck bestimmt, wobei die Füllung der epikardialen Arterien durch den systolischen Aortendruck und das Ausmaß des intramuralen bzw. nutritiven Flusses durch den diastolischen Druck bestimmt wird.

Die Blutviskosität ist im wesentlichen abhängig von der Konzentration bzw. Aggregation der Erythrozyten und Thrombozyten. (16)

Der Koronarwiderstand setzt sich aus einer myokardialen und vasalen Komponente zusammen.

Der myokardiale Widerstand wird durch den Druck bestimmt, den der Herzmuskel auf die intramuralen Gefäße ausübt. Dieser ist abhängig von der intramyokardialen Spannung.

Eine weitere wichtige Komponente für den myokardialen Widerstand stellt die Herzfrequenz mit Diastolendauer und diastolischer Erschlaffungszeit dar.

Die vasale Komponente des Koronarwiderstandes wird über den Tonus der glatten Muskulatur der Koronararterien reguliert.

Dabei spielt vor allem der Sauerstoffdruck im Koronarblut eine wichtige Rolle. (1, 2, 3, 4, 14, 23, 32, 38)

Es zeigt sich, daß schon eine Herabsetzung der arteriellen Sauerstoffsättigung um 4 % eine meßbare Durchblutungszunahme der Koronargefäße auslöst. (1) Denn bei erhöhtem Verbrauch oder bei vermindertem arteriellen Angebot kann das Myokard seinen Sauerstoffbedarf nur zu einem ganz geringen Teil noch dadurch decken, daß die Ausschöpfung des Arterienblutes vergrößert wird. (8)

Bei einer Zunahme des myokardialen Sauerstoffmeherverbrauches kommt es also zu einer Steigerung der Koronardurchblutung.

Myokardiale Wandspannung, Herzfrequenz und Kontraktilität werden als bedeutenste Parameter des Sauerstoffverbrauchs des Herzmuskels angesehen. (21, 49, 82)

Messungen der myokardialen Wandspannung und der Kontraktilität wurden in vorliegenden Untersuchungen nicht durchgeführt. Das konstante Verhalten des endiastolischen Druckes nach oraler Verabreichung von Metrifudil läßt keine Rückschlüsse auf Veränderungen der intramyokardialen Spannung zu.

Eine Beeinflussung der myokardialen Spannung und der Herzgröße vor und nach Gabe von Metrifudil wurde weder am Menschen noch am Tier untersucht.

Nach Schaumann könnte die aus dem Mechanokardiogramm gemessene Größe von Druckanstieg pro Zeiteinheit, die vorübergehend um 80 % zunimmt, als ein gewisser Hinweis auf Kontraktilitätszunahmen des Ventrikels angesehen werden. (73)

Kontraktilitätsmessungen am Tier liegen nicht vor.

Die Herzfrequenz als weiterer wichtiger Parameter für den myokardialen Sauerstoffverbrauch weist in vorliegenden Untersuchungen einen geringen, jedoch dosisabhängigen Anstieg auf.

Kutscha führte Untersuchungen über die Herzfrequenz nach oraler Gabe von Metrifudil am Menschen durch und findet nach Dosen von 0,14 bis 0,44 mg/kg am Menschen ebenfalls regelmäßige Ansteige der Herzfrequenz ab der 30. min mit einem Maximum in der 60 min, die spätestens bis zur 90. min wieder abfallen. (73)

Nach i.v. Applikation finden sich in der Regel höhere aber kurzfristige Herzfrequenzanstiege. (42)

Die Veränderung der Herzfrequenz wird nach oraler und i.v. Gabe von Metrifudil als eine reflektorische Aktivierung des Sympathikus, bedingt durch einen peripheren Blutdruckabfall, gewertet.

So läßt sich in vorliegender Arbeit nur eine unwesentliche Abfalltendenz des systolischen und diastolischen Druckes nachweisen.

Deshalb finden sich auch nur geringfügige Zunahmen der Herzfrequenz. Nach i. v. Applikation können dagegen stärkere Abnahmen des systolischen und diastolischen Blutdruckes und damit höhere Anstiege der Herzfrequenz nachgewiesen werden. (42)

Ähnliche Befunde ergeben sich aus den Tierexperimenten. (20)

Der Unterschied im Zeitverlauf und Abfall des Blutdruckes nach oraler und i.v. Gabe dürfte darauf zurückzuführen sein, daß es nach i.v. Applikation von Metrifudil sehr rasch zu einer hohen Konzentration im Blut kommt und dadurch ein Anstieg der Herzfrequenz nicht ausreicht, um den Blutdruckabfall zu kompensieren. Die deutlichen Herzfrequenzzunahmen nach i.v. Gabe als Folge peripherer Vasodilatation führen aber zu keiner Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauches. (34)

Es ist daher unwahrscheinlich, daß der geringe Anstieg der Herzfrequenz in vorliegenden Untersuchungen einen Einfluß auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch hat. Die myokardiale Mehrdurchblutung ist also durch eine pharmakologische Koronardilatation zustande gekommen.

Als möglicher Mediator für eine Koronardilatation könnte Adenosin in Betracht kommen. (7, 19, 39, 57, 88)

Dietmann und Mitarbeiter zeigen, daß Metrifudil als Benzylderivat des Adenosins eine ähnliche Wirkung wie Adenosin auf den Koronarkreislauf ausübt. (21) Man benötigt nach Dietmanns Untersuchungen eine fünf mal so große Dosis von Metrifudil wie von Adenosin, um eine gleich große Koronardilatation auszulösen.

Es ist deshalb anzunehmen, daß die Zunahme der myokardialen Durchblutung in vorliegenden Untersuchungen auf demselben Wege zustande kommt, wie eine physiologische Mehrdurchblutung nach Adenosin.

Adenosin entsteht im Organismus dadurch, daß bei Sauerstoffmangel keine Resynthese von ATP aus ADP und AMP erfolgt, sondern daß es zu einem Abbau bis zum Adenosin kommt, welches dann über eine Koronarerweiterung Sauerstoff an das Myokard heranführt. Daraufhin kann wieder eine ATP synthese erfolgen. (5, 30)

Der Wirkungsmechanismus von Adenosin im Einzelnen ist noch unklar, dürfte aber über einen direkten Angriff an speziellen Rezeptoren am Gefäßbett der Koronargefäße zu erklären sein. (11, 13, 31, 49)

Dabei werden durch Adenosin hauptsächlich die kleinen Widerstandsgefäße dilatiert. (81)

Die Tatsache, daß solche spezifischen Rezeptoren für die Koronardurchblutung vorhanden sind, ergibt sich aus der Überlegung, daß spezifische Koronardilatoren gefunden wurden, die ausschließlich zu einer Dilatation der Koronargefäße ohne wesentliche Beeinflussung anderer Gefäßgebiete führen. (49)

Bretschneider und Mitarbeiter, die ebenfalls von dieser Theorie ausgehen, schließen allerdings aus ihren Untersuchungen über Koronardilatation nach Pharmakongabe, daß noch eine Transmittersubstanz, das Sympathin, dem Adenosin vorgeschaltet ist. (11)

Diese Substanz, deren chemische Struktur noch unklar ist, wirkt dann direkt an den Rezeptoren im Koronargefäßbett. (11, 31)

Neuere Befunde von Bretschneider und anderen sprechen ebenfalls dafür, daß nicht wie bisher angenommen " trigger-Zonen " nach Art der Chemorezeptoren am Karotissinus von Bedeutung sind, sondern das es sich um Prozesse an den adrenergen Rezeptoren der Gefäße handelt.

(11, 53, 80)

Es ist also anzunehmen, daß die Zunahme der myokardialen Durchblutung in vorliegender Untersuchung durch einen direkten Angriff von Metrifudil an den Rezeptoren der kleinen Koronargefäße wie für Adenosin beschrieben zustande gekommen ist.

Besonders auffallend war nach oraler Gabe von Metrifudil neben dem beträchtlichen Ausmaß der Koronardurchblutung vor allem die lange Dauer der Myokarddurchblutungszunahme. Noch nach 180 min kann bei einmaliger Gabe des Pharmakons eine deutliche Wirkung nachgewiesen werden. Messungen zu späteren Zeitpunkten wurden nicht mehr durchgeführt. Im Tierversuch war sogar noch nach 240 min eine erhöhte Myokarddurchblutung zu finden. (20)

Im Gegensatz dazu finden sich bei allen Versuchen mit Adenosin nur wenige Minuten anhaltende Koronardurchblutungszunahmen, da Adenosin im Herzmuskel sehr schnell durch spezifische Desaminasen abgebaut wird. (11, 29, 31, 48)

Die längere Wirkungsdauer von Adenosinderivaten beruht darauf, daß diese nicht durch die Desaminasen des Adenosins abgebaut werden können und somit bedeutend länger an den Rezeptoren wirksam sind.

Ein weiterer Faktor könnte die im Verhältnis zu Adenosin stärkere Plasma-eiweißbindung des Metrifudils beim Menschen darstellen. Dadurch wird Metrifudil langsamer inaktiviert und kann deshalb länger auf die Koronardurchblutung einwirken. (73)

Ein anderer Vorteil von Metrifudil liegt darin, daß es enteral resorbiert wird, im Gegensatz zu Adenosin und seinen bisher untersuchten Derivaten, die durch Desaminasen der Darmwand zu unwirksamen Inosinverbindungen abgebaut werden. (73)

Auf Grund der Veränderungen der Myokarddurchblutung kann auch in vorliegenden Untersuchungen auf eine Resorption von Metrifudil geschlossen werden.

Als leicht zu untersuchenden Parameter über die Wirksamkeit von Metrifudil am Menschen wurde von Kutscha und Schaumann die Herzfrequenz herangezogen. Indem sie den Herzfrequenzanstieg nach oraler Gabe mit dem Anstieg nach i.v. Applikation vergleichen, erhalten sie einen ersten Hinweis für die Resorptionsquote von Metrifudil. Sie gehen davon aus, daß das Produkt aus Blutspiegel mal Zeit abhängig ist von der Dosis und dem Verteilungsvolumen einer Substanz, nicht aber von der Art der Zufuhr. Anstelle des Blutspiegels setzen sie die Wirksamkeit von Metrifudil. Durch Planimetrieren unter der Wirkungszeitkurve und Dividieren der Fläche durch die injizierte bzw. oral verabreichte Dosis erhalten sie die Wirksamkeit von Metrifudil nach oraler und i.v. Gabe. Dabei finden sie, daß mindestens 50% des oral verabreichten Metrifudils wirksam resorbiert wird. (73)

Es handelt sich hierbei allerdings nur um eine grobe Schätzung, da es unwahrscheinlich ist, daß die Frequenz linear mit dem Blutspiegel ansteigt.

Eine bessere Aussagemöglichkeit bieten Untersuchungen von Schaumann mit C^{14} markiertem Metrifudil. Schaumann untersucht Resorption, Verteilung und Ausscheidung von oral und i.v. verabreichtem radioaktiven Metrifudil beim Menschen und findet als Bilanz, daß sich nach oraler und i.v. Verabreichung rund 90 % der Radioaktivität innerhalb von 3 Tagen in Harn und Kot wiederfinden. Daraus schließt Schaumann unter Berücksichtigung verschiedener Fehlermöglichkeiten auf eine Resorptionquote von 95 % oral gegebenen Metrifudils. (72)

Die Zunahme der Koronardurchblutung auf Grund einer Gefäßdilatation könnte auch dadurch entstehen, daß es nach oraler Gabe von Metrifudil zu Veränderungen des Kohlendioxiddruckes kommt, oder daß saure Stoffwechselmetaboliten im Herzmuskel freiwerden.

(13, 22, 28, 44, 54)

In vorliegenden Untersuchungen findet sich ein dosisunabhängiger leichter Abfall des arteriellen Kohlendioxidgehaltes.

Bei Untersuchungen über andere Koronardilatoren zeigt sich ein etwa gleicher Abfall. (62, 69)

Tierexperimente liegen sowohl nach oraler als auch nach i.v. Gabe nicht vor.

Der dosisunabhängige leichte Abfall nach oraler Gabe könnte dadurch bedingt sein, daß es nach Metrifudil über Stoffwechselveränderungen durch vermehrte Bildung von H^+ und Kohlendioxid im Organismus zu einer metabolischen Azidose kommt. Um die Konstanz des Bikarbonat/Kohlensäurequotienten zu wahren, muß dann vermehrt Kohlendioxid abgeatmet werden, was zu einem Abfall des arteriellen Kohlendioxidgehaltes führt.

Am Menschen und im Tierversuch können jedoch nach oraler Gabe keine solchen Stoffwechselveränderungen festgestellt werden. (20, 35)

Zum anderen könnte Metrifudil zu einer direkten Stimulierung des Atemzentrums führen. (68, 70)

Kutscha und Schaumann stellten am Menschen nach oraler Gabe von Metrifudil keine Beeinflussung des Atemzentrums fest.

Nach i.v.-Gabe läßt sich bei Metrifudil eine Stimulation der Atmung nachweisen, die offensichtlich durch das rasch Anfluten der Substanz während i.v. Infusion bedingt ist. (73)

Rudolph und Mitarbeiter finden bei Untersuchungen mit dem Koronardi-lator Lidoflazin, daß eine Patientengruppe ohne Medikation ebenfalls einen gleich starken Abfall des arteriellen Kohlendioxidgehaltes aufweist. (26)

Daraus kann man schließen, daß der Kohlendioxidabfall nicht unbegingt pharmakonabhängig sein muß.

Wahrscheinlich handelt es sich in vorliegenden Untersuchungen um eine durch die lange Untersuchungsdauer hervorgerufene Hyperventilation der nicht sedierten Patienten. Diese Hyperventilation führt dann zu dem leichten Kohlendioxidabfall.

Die Abnahme der koronarvenösen Kohlendioxidkonzentration ist prozentual größer als die entsprechende Zunahme des koronarvenösen Sauerstoffgehaltes.

Aus dem gleichen Verhalten von arterio-koronarvenöser Sauerstoffdifferenz und koronarvenös-arterieller Kohlendioxiddifferenz ist aber zu schließen, daß der Unterschied durch den arteriellen Kohlendioxidabfall bedingt ist, während der arterielle Sauerstoffgehalt keine Veränderungen aufweist.

Nach i.v. Verabreichung finden sich im Gegensatz dazu unterschiedliche Abnahmen von arterio- koronarvenöser Sauerstoffdifferenz und koronarvenös- arterieller Kohlendioxiddifferenz im Blut. (42)

Der myokardiale respiratorische Quotient zeigt in vorliegenden Untersuchungen keine wesentlichen Veränderungen. Es ist folglich nicht zu erwarten, daß im oxidativen Stoffwechsel des menschlichen Herzens nach oraler Gabe von Metrifudil deutliche Substratverschiebungen auftreten. Untersuchungen über den myokardialen Substratstoffwechsel nach i.v. Gabe von Metrifudil bestätigen dies. (35)

Die Nebenwirkungen nach oraler Gabe von 0,4 mg/kg Metrifudil stehen offensichtlich im Zusammenhang mit einem stärkeren Blutdruckabfall einzelner Patienten. So findet sich bei dem einen Patienten, der über ein komisches Gefühl im Kopf und starken Kopfschmerzen klagt, ein Abfall des systolischen Blutdruckes von 150 auf 110 mm/Hg.

Die Beschwerden des anderen Patienten, die über Unruhe, Benommenheit, Wärmegefühl im ganzen Körper und starkem Schwitzen bis zur Übelkeit führen, dürfen als Folge einer Hyperventilation zu werten sein, die durch die Unruhe des Patienten zustande gekommen ist.

Nach i.v. Gabe finden sich entsprechend des stärkeren Blutdruckabfalles bei bedeutend mehr Patienten Nebenwirkungen. (42)

Schaumann und Mitarbeiter beschreiben nach oraler und i.v.Gabe von Metrifudil am Menschen ähnliche Befunde. (72, 73)

E. ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluß von oral verabreichtem Metrifudil auf die Sauerstoffaufnahme und die Kohlendioxidabgabe des menschlichen Herzens wurde an insgesamt 33 nüchternen Patienten ohne Prämedikation im Rahmen diagnostischer Herzkatheterisationen untersucht.

Die Untersuchungen sollen vor allem Aufschluß darüber geben, ob nach oraler Verabreichung des Koronardilatators eine Wirkung auf die Myokarddurchblutung nachzuweisen ist.

Deshalb wurde sowohl vor als auch nach einmaliger oraler Gabe von 0,075 mg/kg, 0,15 mg/kg und 0,4 mg/kg Körpergewicht Metrifudil in regelmäßigen Abständen bis zur 180. min die arterielle und die koronarvenöse Sauerstoff- und Kohlendioxidkonzentration gemessen. Gleichzeitig wurde die Herzfrequenz sowie der systolische und diastolische Druck registriert.

Bei einigen Patienten wurde außerdem der enddiastolische Druck bestimmt.

Da nach i.v. Applikation des Pharmakons ein weitgehend konstantes Verhalten des myokardialen Sauerstoffverbrauches nachgewiesen werden konnte, läßt sich aus der deutlichen Zunahme des koronarvenösen Sauerstoffgehaltes bzw. dem Abfall der arterio-koronarvenösen Sauerstoffdifferenz in vorliegender Untersuchung eine signifikante Steigerung der Myokarddurchblutung errechnen.

Dabei zeigt sich, daß eine lineare Abhängigkeit zwischen der Zunahme der Myokarddurchblutung und der unterschiedlichen Dosierung besteht. Während der Anstieg bei 0,075 mg/kg 20% und nach 0,15 mg/kg 50% beträgt, findet sich mit einer Dosis von 0,4 mg/kg eine Zunahme der Myokarddurchblutung von 130%.

Unter dieser Dosierung war auch am längsten eine maximale Wirkung von Metrifudil auf die Myokarddurchblutung nachzuweisen.

Die Zunahme der Myokarddurchblutung ist als direkter Effekt des Phar-

makons aufzufassen.

Metrifudil als N⁶-Benzylderivat des Adenosins wirkt ähnlich wie diese bei der physiologischen Koronardilatation möglicherweise wichtige Substanz. Dabei werden vor allem die kleinen Widerstandsgefäße dilatiert.

Im Gegensatz zu Adenosin wird Metrifudil am Menschen enteral resorbiert.

Einen weiteren Vorteil stellt der geringe Einfluß auf die Gefäße der Peripherie dar. So zeigen der systolische und der diastolische Blutdruck nach oraler Gabe von Metrifudil nur eine geringe Abfalltendenz. Im Zusammenhang damit finden sich ebenfalls nur leichte Zunahmen der Herzfrequenz.

Veränderungen des enddiastolischen Druckes können nach Metrifudil nicht beobachtet werden.

Der leichte Abfall des arteriellen Kohlendioxidgehaltes, der auch in anderen Untersuchungen ohne Pharmakongabe gefunden wurde, ist nicht als direkter Effekt von Metrifudil zu werten. Möglicherweise ist der Abfall durch eine Hyperventilation der nicht sedierten Patienten bedingt. Die deutliche, dosisabhängige Abnahme des koronarvenösen Kohlendioxidgehaltes und der Abfall der koronarvenös-arteriellen Kohlendioxid-differenz ist durch die koronare Mehrdurchblutung nach Metrifudil zustande gekommen.

Wie aus dem weitgehend konstanten Verhalten des myokardialen respiratorischen Quotienten zu erkennen ist, treten im oxidativen Stoffwechsel des menschlichen Herzens nach oraler Gabe von Metrifudil keine wesentlichen Substratverschiebungen auf.

Nebenwirkungen wurden von der Mehrzahl der Patienten nicht angegeben. Nur bei 2 Patienten treten nach 0,4 mg/kg vorübergehende Beschwerden wie Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerz und Übelkeit auf. Bei dem einen Patienten stehen diese wohl mit einem stärkeren Blutdruckabfall, bei dem anderen mit einer Hyperventilation im Zusammenhang.

10. Braasch, W. u. Fleck, D. Die Beeinflussung von Koronardurchblutung und Sauerstoffversorgung des Herzmuskels durch N-(3-Phenylpropyl)-(2)-1,1-diphenylpropyl-(3)-amin.
Arzneim. Forsch. 10, 336 (1960)
11. Bretschneider, H.J. Vergleichende Untersuchungen von Koronar- und Nierendurchblutung unter der Wirkung von Sympathomimetika, Sympatholytika und Adenosinkörpern.
In Kreislaufmessungen. 4.Freiburger Coll. (1963)
12. Bretschneider, H.J. Neue Pharmaka zur Behandlung der Koronarinsuffizienz.
Dtsch. med.Wschr. 8, 1649 (1961)
13. Bretschneider, H.J. Aktuelle Probleme der Koronardurchblutung und des Myokardstoffwechsels.
Regensburger ärztl. Fortbild. 15, 1 (1967)
14. Bretschneider, H.J., Frank, a., Kanzow, E.u. Bernard,U. Über den kritischen Wert und die physiologische Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung des venösen Koronarblutes.
Plüg. Arch. 264, 399 (1957)
15. Byon, K.Y.u. Fleckenstein,A. Parallele Beeinflussung von isometrischer Spannungsentwicklung und Sauerstoffverbrauch isolierter Papillarmuskeln unter dem Einfluß von Ca^{++} - Ionen, Adrelanin, Isoproterenol und organischen Ca^{++} Antagonisten.
Plüg. Arch. ges. Physiol. 312, R 8 (1969)
16. Charlier, R. In Antianginal Drugs, pp.49-51 , Handbuch der exp. Pharmakol. XXXI, Hrsg.von O. Eichler u.a., Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1971
17. Cohen, L.S.,Eliot, W.C. and R. Corlin Measurement of myokardial blood flow using Krypton 85
Am. J. Physiol. 206, 997 (1964)

18. Davis, D.F., Gropper, A.L. and Schroeder, H.A. Circulatory and Respiratory Effects of Adenosine Triphosphate in Man. *Circulation* 3, 543 (1951)
19. Deuticke, B. und Gerlach, E. Abbau freier Nukleotide in Herz, Skelettmuskel, Gehirn und Leber der Ratte bei Sauerstoffmangel
 Plüg. Arch. ges. Physiol. 292, 239 (1966)
 persönliche Mitteilung (1971)
20. Dietmann, K. Hemmung der induzierten Thrombozyten-Aggregation durch Adenosin und Adenosinderivate.
 Arzneim.Forsch. 20, 1749 (1970)
21. Diemann, K. u.a. Koronardurchblutung und Sauerstoffversorgung des Herzens unter verschiedenen Kohlendioxidspannungen und Anästhetika.
 Arch. f. Kreisl.-Forsch. 50, 18 (1966)
22. Eberlein, H.J. The coronary circulation in the dog.
 Am.J. Physiol. 148, 582 (1947)
23. Eckenhof, J.E., Hafkenstiel, J.H. u.a. Über den Einfluß blutiger Untersuchungsmethoden auf das Herzminutenvolumen.
 Z.Kreislaufforsch. 47, 326 (1958)
24. Emmrich, J. u. Stein, H. Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional coronary resistance
 Circul. Res. 22, 649 (1968)
25. Fam, W.M. Inauguraldissertation , im Druck
 McGregor, M.
26. Felixberger Einfluß von β -Rezeptorenblockern und verwandten Substanzen auf Erregung, Kontraktion und Energiestoffwechsel der Myokardfaser
 Klin. Wschr. 46, 343 (1968)
27. Fleckenstein, A., Döring, H.J. u. Kammermeier, H. Lokal effect of adenosine mono-, di- and triphosphate vessels resistance.
 Am. J. Physiol. 204, 28 (1963)
28. Fröhlich, E.D.

29. Gerlach, E u. a. Der Nukleotidabbau im Herzmuskel bei Sauerstoffmangel und seine mögliche Bedeutung für die Koronardurchblutung. Naturwissensch. 50, 228 (1963)
30. Gerlach, E. u. Deuticke, B. Bildung und Bedeutung von Adenosin in dem durch Sauerstoffmangel geschädigten Herzmuskel unter dem Einfluß von Persantin Arzneim. Forsch. 13, 48 (1963)
31. Gerlach, E. u. Deuticke, B. Biochemische Aspekte der Adenosinbedingten Koronardilatation In: Kreislaufmessungen. 4. Freiburger Coll. 126 (1963)
32. Green, H.D. u. Wegria, R. Effects of asphyxia, anoxia and myocardial ischemia on coronary blood flow Am. J. Physiol. 135, 271 (1942)
33. Haas, H. u. Härtfelder, G. -Isopropyl- ((N-methyl-N-homo-veratryl)-aminopropyl)- 3,4 -dimethoxyphenylacetoneitril, eine Substanz mit koronargefäßerweiternden Eigenschaften. Arzneim. Forsch. 12, 549 (1962)
34. Hammerschmidt, D. Inauguraldissertation in Druck (1974)
35. Harms, P. Inauguraldissertation in Druck (1974)
36. Hauch, H.J., Danneel, K.Th. Vergleichende Bestimmung des Herzminutenvolumens zwischen der direkten Fickschen Methode und der physikal. Methode nach Broemser-Ranke. Klin. Wschr. 32, 687 (1954)
37. Hegemann, G. u. Dittrich, H. Chirurgie der koronaren Herzerkrankung Internist 13, 388 (1972)
38. Hilton, R. u. F. Eichholtz The influence of chemical faktors on the coronary circulation J. Physiol. 59, 413 (1964)

39. Imai, S., Rilay, A.L.
and R.M.Berne
Effect of ischemia on adenine nucleotids in
cardiac and skeletal muskle
Circulation Res. 15, 443 (1964)
40. Kadatz, R.
Sauerstoffdruck und Durchblutung im gesun-
den und koronarinsuffizienten Myokard des
Hundes und ihre Beeinflussung durch koro-
narerweiternde Pharmaka.
Arch f. Kreislaufforsch. 58, 263 (1968)
41. Kadatz, R.
Die pharmakologischen Eigenschaften der
neuen koronarerweiternden Substanz 2,6-
bis-(diäthanol-amino)-4,8,dipiperidino-
pyrimido-(5,4-d)- pyrimidin
Arzneim. Forsch. 9, 39 (1959)
42. Kafka, W.
Inauguraldissertation in Druck (1974)
43. Kraupp, O.
Die Pharmakotherapie der Mangel durch-
blutungszustände des Myokards.
Wien. Ztschr. inn. Med. 46, 389 (1965)
44. Kraupp, O.
Zum Wirkungsmech. der Koronardilatation
Nauyn-Schmiedebergs Arch Pharmak. exp.
Path. 263, 144 (1969)
45. Kraupp, O, Heistracher, P.,
u.a.
Die Wirkung von N,N'-Dimethyl-N,N'-bis-
(3-(3',4',5'-trimethoxybenzoxy)-propyl)-
äthylendiamin auf Herz und Kreislaufdyna-
mik sowie Sauerstoffversorgung des Herz-
muskels und des Gehirnes.
Arzneim. Forsch. 14, 1086 (1964)
46. Knebel, R. u.
Ockenga, Th.
Über die Wirkung von N,N'-Dimethyl-N,N'-
bis-(3,-(3',4',5',-Trimethoxybenzoxy)-
Propyl)-Äthylendiamin (Ustimon) bei
Angina Pectoris
Wien. klin. Wschr. 77, 273 (1965)
47. Kukovetz, W.R. u.
G.Pösch
Pharmakol. Grundlagen der Koronartherapie
Aus: Therapie der koronaren Herzkrankheit
Verlag G.Witzstrock GmbH, 3-15 (1972)

48. Kutscher, W.u.
Sarreither, W. Ein Beitrag zur Physiologie der Adenylsäure
Klin.Wschr. 26, 698 (1948)
49. Lochner, W. Zum Mechanismus der Koronardilatation
In: Kreislaufmessungen. 4. Freiburger Coll.
133 (1963)
50. Lochner, W. Mercker, H.
Schürmeyer, E. Die Wirkung von Adrenalin, Noradrenalin,
Acetylcholin und Vagusreizung auf die Sauer-
stoffsättigung des Blutes im Sinus corona-
rius, untersucht mit fortlaufender photo-
metrischer Methode.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.Path.und
Pharmak. 227, (1956)
51. Loogen, F. Schwick, M.
u. Kübler, W. Indikationen zur chirurgischen Behandlung
der koronaren Herzerkrankung
Dtsch. med. Wschr. 98, 853 (1973)
52. Meesmann, W. u.
Bachmann, G.W. Pharmakodynamisch induzierte Entwick-
lung von Koronar-Kollateralen in Abhängig-
keit von der Dosis.
Arzneim.Forsch. 16, 501 (1966)
53. Mercker, H.u.a. Die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels
Dtsch.Med. Wschr. 83, 17, 61, 102 (1958)
54. Molnar, F.I. u.a. Lokal effects of various anions and H^+ on dog
limb and coronary vascular resistance
Am. J. Physiol. 203, 125 (1962)
55. Nitz, R.E. u.
E. Pötzsch 3- (β-Diäthylamino-äthyl)-4-methyl-7-carb-
äthoxymethoxy-2-oxo- (1,2-chromen), ein
Präparat mit spezifischer und lang anhalten-
der koronargefäßerweiternder Wirkung.
Arzneim. Forsch. 13, 243 (1963)
56. Peters, I.P. van
Slyke, D.D. Quantitative clinical chemistry
Vol.III (Methods) 164 (1932)
57. Richmann, H.G. u.
L.Wyborny Adenin nucleotid degradation in the rabbit
heart
Am. J. Physiol. 207, 1138 (1964)

58. Ross, R.S. Measurement of myokardial blood flow in animals and man by selektive injection of radioaktive inert gas into the coronary arteries.
Circ. Res. 15, 28 (1964)
59. Rubio, R. Berne, R.M. Release of Adenosin by the normal myokard. in dogs and its relation ship to the regulation of coronary resistance
Circulation Res. 25, 405 (1969)
60. Rudolph, W. le role des coronaro-dilateurs dans le traitement de la maladie coronarienne
Ann. Cardiol. Angiol. 20, 79 (1971)
61. Rudolph, W. u.a. Der Einfluß von Adrenalin auf den Stoffwechsel des menschlichen Herzens.
Ärztli. Forsch. 21, 462 (1971)
62. Rudolph, W. Kriener, J. und W.Meister Der Einfluß von oral verabreichtem Iproveratril auf Koronardurchblutung, Sauerstoffverbrauch und Kohlendioxidbildung des menschlichen Herzens.
Arzneim. Forsch. 21, 462 (1971)
63. Rudolph, W. Pharmakodynamische Beeinflussung von Koronardurchblutung und Stoffwechsel des menschlichen Herzens
Klin. Wschr. 45, 7, 333 (1967)
64. Rudolph, W u.a. Die Wirkung von Verapamil auf Koronardurchblutung, Sauerstoffutilisation und Kohlendioxidproduktion des menschlichen Herzens.
Klin. Wschr. 49, 982 (1971)
65. Rudolph, W. Neue Gesichtspunkte zur Diagnostik und Therapie der koronaren Herzerkrankung unter besonderer Berücksichtigung der Indikationsstellung für koronarchirurgische Eingriffe.
In: Aktuelle therapeutische und diagnostische Probleme bei internen Erkrankungen
Schriftenreihe d. Bayer. Landesärztekammer
Bd. 17 (1969)

66. Rudolph, W., Abel, O.
Dietze, G.u. Brand, E. Pharmakotherapie und chirurgische Behandlungsmöglichkeiten der koronaren Herzerkrankung
Allg. Therapie 8, 382 (1968)
67. Rudolph, W.,
Baubkus, P. u.a. Some critical aspects of coronary vasodilator therapie in ischemic heart disease
VI. World Congress of Cardiol. London 1970, published by the British Med. Assoc. Abstracts of Paper, p.270
68. Rudolph, W.,
Bernsmeier, A.,
Henselmann, L. u.a. Die Wirkung von 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-)pyrimidin (Persantin) auf die Koronardurchblutung, die Sauerstoffextraktion und die Substratextraktion des menschlichen Herzens
Klin. Wschr. 42, 667 (1964)
69. Rudolph, W. u. Marko, I. Der Substratstoffwechsel des menschlichen Herzens unter dem Einfluß von Hexobendin
Arzneim. Forsch. 20, 1054 (1970)
70. Rudolph, W.,
Meixner, L. u.
H.J. Künzig Pharmakodynamische Beeinflußung von Coronardurchblutung und Stoffwechsel des menschlichen Herzens
Klin. Wschr. 45, 333 (1967)
71. Schaper, W.K.A. u.a. Stimulation of the coronary collateral circulation by lidoflazine (R 7904)
Naunyn-Schmiedeb. Arch.exp. Pharm. Pathol. 252, 1 (1965)
72. Schaumann, E. persönliche Mitteilung
73. Schaumann, E. u.
Kutscha, W. Klinisch-pharmakologische Untersuchungen mit einem neuen peroral wirksamen Adenosinderivat
Arzneim. Forsch. 22, 783 (1972)

74. Scheler, F.
Bretschneider, J. u.
Kochsiek, K. Experimentelle Untersuchungen über die
Bedeutung der hämodynamischen Ausgangs-
lage für die Inikation koronarerweiternder
oder peripher konstringierender Pharmaka.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff. 26, 254 (1960)
75. Schimmier, W. Interarterielle Anastomosen im Koronar-
kreislauf und ihre prophylaktische Bedeutung
Münchn. Med. Wschr. 107, 1748 (1965)
76. Schlepper, H. u.
E. Witzleb Über Korrelation von Sauerstoffangebot und
Sauerstoffverbrauch am Warmblüterherzen
Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. Kreislauff.
27, 223 (1961)
77. Schmid, E., Bachmann, K.
u. Schmerwitz, G. Über die sympatho-adrenale Reaktion bei
der Herzsondierung
Zeitschr. f. Kreilauff. 54, 6, 521 (1965)
78. Schmidt, H.D.u.
Schmier, J. Erhöhte Toleranz gegen Koronarverschluß
durch ein pharmakologisch vermehrtes
Gefäßnetz.
Arzneim. Forsch. 16, 1058 (1966)
79. Schmitt, G.,
Junge-Hülsing, G. u.a. Pharmakodynamisch durch Hexobendin
induzierte Koronarkollateralen in Abhän-
gigkeit von Dosis und Behandlungszeit
Arzneim. Forsch. 17, 1500 (1967)
80. Schmitt, G. u. Koche, H. Über die hypoxämische Koronarerweiterung
Zeitschr. f. Kreislauff. 53, 8, 799
81. Schnaar, R.L. and
Harvey V. Sparks Response of large and small coronary arteries
to nitroglyzerin, NaNO_2 and Adenosine
Am. J. of Physiol. 223, 1, 223 (1972)
82. Sonnenblick, E. H. Oxygen Consumption of the Heart
Am. J. of Cardiol. 22, 328 (1968)
83. Starey, F. Zur Frage der Kollateralenbildung am
Koronargefäßsystem des Hundes
Arzneim. Forsch. 22, 1317 (1972)

84. Stoner, H.B. and
Green, H.N.
Adenosine compounds and phosphates
in the blood of shocked rabbits
J. Pathol. and Bact. 56, 343 (1944)
85. Schwarzkopf, H.J. et al.
Die Beeinflußung der koronarvenösen Sauer-
stoffsättigung des Menschen durch koronar-
wirksame Pharmaka bei verschiedenen kon-
stant gehaltenen Herzfrequenzen
Verh. d. dtsh. Ges. f. Kreislauff.
38, 358 (1972)
87. Van Slyke, D.D. and
Neil, J.M.
Determination of gases in blood and other
solutions by vacuum extraktion and mano-
metric measurement.
J. Biol. Chem. 61, 523 (1924)
88. Winbury, M.M. and
Gabel, L.P.
Effects of nitrates on nutritional circulation
of heart and hindlimb.
Am. J. Physiol. 212, 1062 (1967)
89. Winbury, M.M.,
Burton, B.H. and
Hefner, M.A.
Effect of nitrates and other coronary dila-
tators on large and small coronary vessels:
an hypothesis for the mechanism of action
of nitrates
J. Pharmacol. exp. Ther. 168, 70 (1969)

LEBENS LAUF

Am 24. April 1948 wurde ich, Hans-Jakob Huppertz, als Sohn des Ingenieurs Josef Huppertz und seiner Frau Annette, geb. Iwanov, in Neumünster geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Neumünster und des Gymnasiums in Haigerloch und Königstein legte ich 1967 die Reifeprüfung ab.

Von Januar 1968 bis Juni 1969 leistete ich meinen Wehrdienst ab.

Seit 1969 studiere ich an der Ludwig Maximilians-Universität in München Medizin.

Das ist ein sehr interessantes und wichtiges Thema, das ich gerne mit Ihnen besprechen möchte. Ich habe einige Gedanken dazu, die ich Ihnen mitteilen möchte.

Ich finde es sehr wichtig, dass wir uns über diese Themen austauschen und unsere Meinungen austauschen. Ich denke, dass dies zu einem besseren Verständnis führen wird.

Ich hoffe, Sie finden meine Gedanken interessant und hilfreich. Ich bin gespannt auf Ihre Reaktion.

